Казахский национальный университет имени аль-Фараби

Факультет биологии и биотехнологии

Кафедра молекулярной биологии и генетики

Дисциплина «Фармакогенетика»

Лекция 4

Фармакокинетика липофильных и гидрофильных лекарственных средств

Сравнительная ADME липофильных и гидрофильных молекул, фармакокинетические параметры, терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) и коррекция доз

Автор: Амирова Айгуль Кузембаевна, к.б.н., ассоциированный профессор
Электронная почта: aigul_amir@mail.ru

Цель и структура лекции

Цель: овладеть закономерностями поведения липофильных и гидрофильных ЛС и принципами персонализации доз с помощью ТЛМ

01 Липофильные vs гидрофильные

Зависимость всасывания, распределения и клиренса от растворимости молекулы препарата

02 Кинетика «концентрация–время»

Параметры Cmax, Cmin, Tmax, AUC, период полувыведения (T1/2) и равновесие (Css)

03 Терапевтический мониторинг (ТЛМ)

Показания, правила забора пиковых и остаточных проб, особенности пролекарств

04 Патология почек и клиренс

Оценка клиренса креатинина и правило редукции дозы для гидрофильных ЛС

05 Патология печени и ССС

Печеночный кровоток, цирроз, застойная сердечная недостаточность и гипоальбуминемия

06 Алгоритм расчета режима доз

Интеграция ТЛМ, клинических шкал и фармакогенетических маркеров

Фармакокинетика липофильных и гидрофильных лекарственных средств

Физико-химические свойства молекулы определяют путь ее входа в клетку, биотрансформацию и орган выведения

Липофильные (жирорастворимые) ЛС

- Хорошо всасываются в ЖКТ путем простой диффузии через липидный бислой мембран
- Легко проникают через ГЭБ, плаценту и мембраны гепатоцитов, высокий объем распределения (Vd)
- Интенсивно метаболизируются в печени цитохромами Р450 до полярных метаболитов
- В неизмененном виде не выводятся с мочой (реабсорбируются в канальцах); секретируются в желчь через P-gp

↔

Гидрофильные (водорастворимые) ЛС

- Плохо всасываются в кишечнике (низкая пассивная проницаемость через мембрану энтероцита)
- Для входа в гепатоциты и нефроциты нуждаются в инфлюксных транспортерах OATP, OAT и OCT
- Слабо метаболизируются в печени и минимально зависят от полиморфизма CYP450
- Экскретируются преимущественно почками в неизмененном виде (клубочковая фильтрация и канальцевая секреция)

Сравнительный профиль ADME липофильных и гидрофильных препаратов

Ключевые различия в транспортных механизмах и уязвимости при патологии органов элиминации

Параметр фармакокинетики	Липофильные ЛС	Гидрофильные ЛС
Ведущий механизм всасывания	Пассивная диффузия через мембрану; ограничение насосом P-gp	Парацеллюлярная фильтрация или активный транспорт (SLC)
Проникновение в ЦНС (ГЭБ)	Высокое (психотропные ЛС, общие анестетики, β-блокаторы)	Низкое (плохо проходят интактный ГЭБ, например атенолол, гентамицин)
Главный путь элиминации	Биотрансформация в печени (I и II фазы) и экскреция метаболитов	Почечная экскреция в неизмененном виде (фильтрация + секреция)
Влияние патологии печени	Резкое замедление клиренса и рост AUC (цирроз, гепатит)	Минимальное влияние (кроме снижения синтеза альбумина)
Влияние патологии почек	Умеренное (если не выводятся активные метаболиты)	Критическое! Высокий риск кумуляции (необходимо снижение дозы)

Основные параметры фармакокинетической кривой «концентрация–время»

Количественные показатели, определяющие кратность приема, нагрузочную и поддерживающую дозы

x и Tma Пик концентрации и время его достижения

- При в/в введении максимум достигается мгновенно; при пероральном приеме зависит от скорости всасывания
- Резкое превышение Cmax над уровнем МТК вызывает острые пиковые НЛР

Css (Ste ady Период полувыведения и равновесие

- T1/2 — время снижения концентрации ЛС в плазме на 50%; равновесная концентрация достигается через 4–5 T1/2
- При укорочении T1/2 (у UM-метаболизаторов) требуется более частый прием или пролонгированная форма

и Кли ренс Системная экспозиция и скорость очищения

- AUC (Area Under Curve) отражает общее количество активного препарата в крови за время действия
- Общий клиренс (CL = Доза × F / AUC) суммирует печеночный и почечный пути элиминации

яющ ие Активные метаболиты и нелинейная кинетика

- Образование активных метаболитов (прокаинамид → N-ацетилпрокаинамид) удлиняет действие дольше T1/2 исходного ЛС
- Насыщение ферментов (фенитоин, этанол) дает скачкообразный рост концентрации при малом росте дозы

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ): этапы и логика

Прямое измерение концентрации препарата в крови — важный партнер фармакогенетики для удержания дозы в коридоре безопасности

1 1. Достижение Css

Выжидают 4–5 периодов полувыведения (T1/2) после начала терапии или смены дозы

2 2. Точный забор проб

Определяют остаточную (Cmin — прямо перед очередной дозой) и/или пиковую (Cmax) точки

3 3. Биоанализ (ВЭЖХ / ИФА)

Количественное определение в цельной крови (такролимус) или плазме (аминогликозиды, дигоксин)

4 4. Клиническая оценка

Сопоставление цифры с МЭК/МТК, временем приема дозы и состоянием пациента

5 5. Коррекция дозы

Пропорциональный перерасчет поддерживающей дозы для попадания в целевое окно

ТЛМ — не механическое измерение цифр в лаборатории, а клиническая интерпретация соотношения «доза – время – концентрация – эффект».

Клинические показания к проведению ТЛМ и ограничения для пролекарств

Когда простое титрование по клиническим симптомам недостаточно или опасно

Ситуация / Критерий	Примеры лекарственных средств	Обоснование проведения ТЛМ
Узкий терапевтический диапазон и высокий риск НЛР	Дигоксин, литий, теофиллин, ванкомицин, амикацин	Малый зазор между эффективной и нефро-/кардио-/нейротоксической концентрациями
Невозможность быстро оценить эффект клинически	Противоэпилептические (фенитоин, вальпроаты, карбамазепин), такролимус	Отсутствие ответа проявляется лишь приступом судорог или отторжением трансплантата
Нелинейная кинетика и выраженный полиморфизм CYP	Фенитоин, вориконазол, трициклические антидепрессанты	Непредсказуемая доза у носителей полиморфных аллелей CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6
Риск взаимодействия или органная дисфункция	Циклоспорин, метотрексат (высокие дозы), сиролимус	Контроль токсической кумуляции на фоне полипрагмазии или ХПН
ОГРАНИЧЕНИЕ: Пролекарства	Клопидогрел, кодеин, тамоксифен, эналаприл	ТЛМ исходного вещества неинформативен! Измеряют активный метаболит или проводят PGx-тест

Фармакокинетика при патологии почек и оценка клиренса креатинина

Правила коррекции доз для гидрофильных препаратов с преимущественно почечной экскрецией

ЕДЕ ЛЕН Клиренс (Clearance — «очищение»)

- Объем плазмы крови (мл/мин), полностью очищаемый почками от креатинина за 1 минуту
- Отражает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и фильтрационную способность нефрона

КРЕ Мышечный метаболизм и пол пациента

- Креатинин — конечный продукт распада креатинфосфата в скелетных мышцах, выделяемый в кровь
- Его уровень в сыворотке зависит от мышечной массы (у мужчин норма выше, чем у женщин и пожилых)

КОК РОФ Расчет СКФ в клинической практике

- CrCl = [(140 − возраст) × масса тела] / (72 × креатинин мкмоль/л × 0,0113); × 0,85 для женщин
- Или использование современной формулы CKD-EPI без поправки на вес

ТИК А Коррекция режима дозирования

- Приоритет — препаратам с печеночным клиренсом; при назначении почечных ЛС снижают разовую дозу или удлиняют интервал
- Профилактика кумуляции аминогликозидов, ванкомицина, дигоксина, габапентина и дабигатрана

Влияние снижения функции почек (СКФ) на период полувыведения гидрофильного ЛС

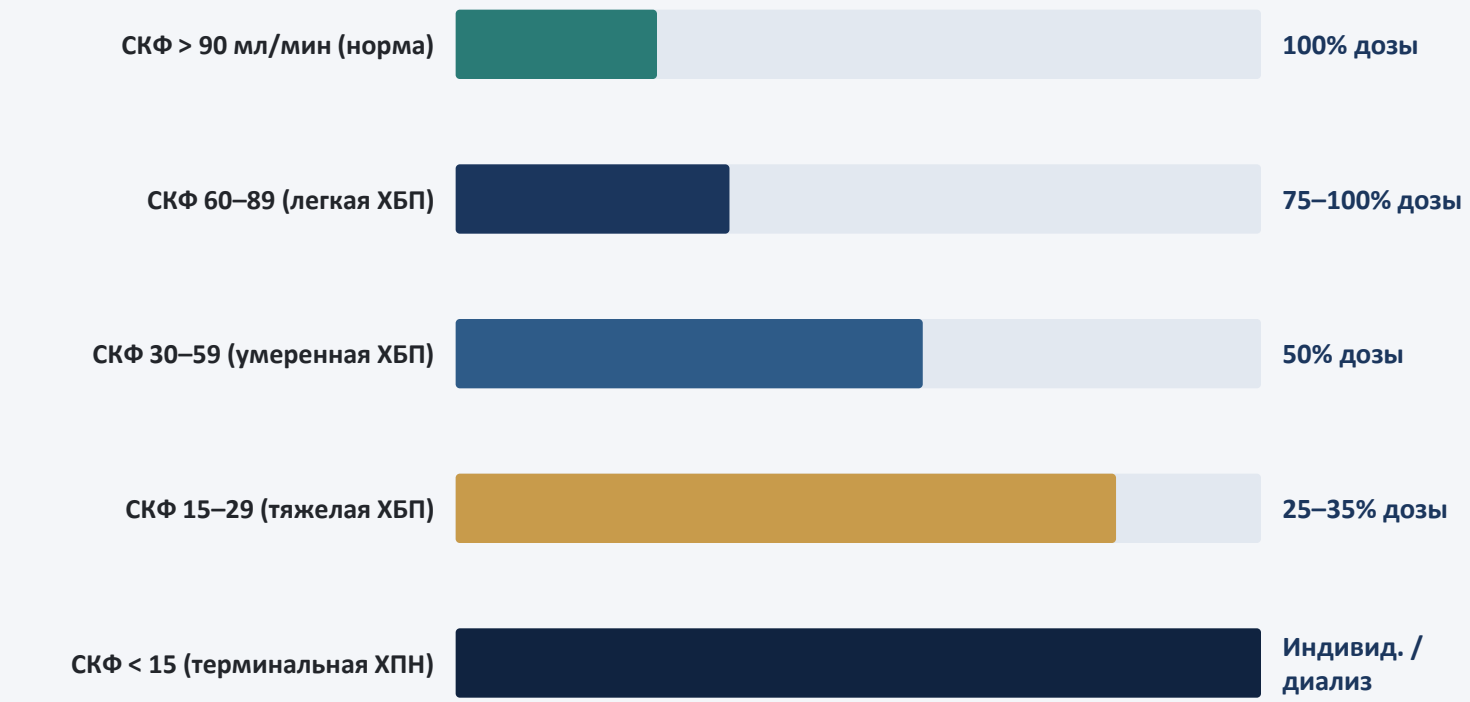
Рост T1/2 (часы) и требуемая редукция суточной дозы при прогрессировании хронической болезни почек (пример: дигоксин / аминогликозид)

>90
Норма СКФ (мл/мин)

2,5–3x
Рост T1/2 при тяжелой ХБП

4–5 T1/2
Время до новой Css

Относительное увеличение периода полувыведения T1/2 при снижении СКФ (% от нормы)



Правило нагрузочной дозы

- Начальная (нагрузочная) доза при ХПН часто остается прежней (зависит от Vd), а поддерживающую дозу пропорционально снижают
- При несоблюдении коррекции равновесная концентрация при ХПН достигает токсических значений за 5 удлиненных периодов T1/2
- Ошибки при оценке креатинина без учета массы тела (саркопения у пожилых) маскируют тяжелую почечную недостаточность

Фармакокинетика при заболеваниях печени и нарушениях кровообращения

Почему клинические изменения кровотока и белково-синтетической функции имитируют фенотип медленного метаболизатора

Цирроз печени и портальная гипертензия

- Снижается активность цитохромов (особенно CYP2C19 и CYP3A4) и синтез альбумина плазмы
- Для ЛС с высоким печеночным клиренсом (пропранолол, верапамил, морфин) падает эффект первого прохождения → биодоступность взлетает в 2–4 раза
- Для липофильных ЛС требуется снижение дозы по шкале тяжести цирроза Чайлда–Пью (классы A, B, C)
- Косвенная оценка печеночного кровотока и уровня альбумина/МНО предупреждает токсичность

↔

Застойная сердечная недостаточность (ХСН)

- Снижение сердечного выброса уменьшает перфузию органов (печеночный и почечный кровоток падает на 30–50%)
- Отек стенки кишечника замедляет скорость абсорбции: в первые дни пик в крови ниже, но при накоплении резко растет токсичность
- Сужается центральный объем распределения (Vd) для лидокаина → стандартная доза дает судороги и коллапс
- Тяжелая венозная застойная печень угнетает окислительный метаболизм II и I фаз

Модификация фармакокинетики при гипоальбуминемии и болевом синдроме

Клинические факторы, меняющие свободную фракцию препарата и скорость абсорбции

Снижение связывания кислых ЛС

- При нефротическом синдроме, циррозе и кахексии падает уровень альбумина крови (<25 г/л)
- Резко возрастает свободная активная фракция варфарина, фенитоина и салицилатов → скрытая передозировка

Ложно-нормальная концентрация в плазме

- Стандартный ТЛМ измеряет суммарный уровень (связанный + свободный фенитоин)
- При гипоальбуминемии общая концентрация кажется низкой, но свободная фракция уже токсична (необходимо измерение свободного ЛС)

Торможение моторики ЖКТ и спазм сосудов

- При острой боли (инфаркт, травма, мигрень) выброс катехоламинов задерживает эвакуацию из желудка
- Всасывание таблетированных анальгетиков резко замедляется → требуется парентеральный или сублингвальный путь

Цитокин-опосредованная феноконверсия

- Интерлейкин-6 и ФНО-α при тяжелой инфекции подавляют синтез мРНК CYP3A4 и CYP2C19 в гепатоцитах
- Токсичность теофиллина и вориконазола может развиться даже у генетически нормальных метаболизаторов

Выбор биоматериала для ТЛМ и интерпретация результатов

Требования преаналитического этапа: цельная кровь, плазма и неинвазивные альтернативы (слюна)

Кровь, плазма и сыворотка

- Плазма/сыворотка — стандарт для большинства антибиотиков, антиконвульсантов и антиаритмиков
- Цельная кровь (ЭДТА) обязательна для такролимуса, циклоспорина А, сиролимуса и эверолимуса
- Причина: эти иммуносупрессанты на 80–90% накапливаются внутри эритроцитов и связываются с FKBP-12
- Нарушение времени забора (проба сразу после приема вместо Cmin перед приемом) дает ложный вывод о передозировке

↔

Слюна и сухие пятна крови (DBS)

- В педиатрии при затрудненном венозном доступе возможно определение в слюне нейтральных и липофильных ЛС
- Концентрация в слюне коррелирует со свободной (не связанной с белками) фракцией карбамазепина, фенитоина, теофиллина и кофеина
- Метод сухих пятен крови (Dried Blood Spots, DBS) позволяет дистанционно контролировать ТЛМ и генотипирование
- Неприменимо к лекарствам с активной секрецией или деградацией ферментами слюнных желез

Синергизм фармакогенетики и терапевтического лекарственного мониторинга

Как превентивный генетический тест дополняет динамический фармакокинетический контроль (MIPD)

1 До первой дозы: Генетика

Прогноз стартового клиренса (например, такролимус по CYP3A5, вориконазол по CYP2C19)

2 Первые 3–7 дней: ТЛМ

Измерение реальной равновесной концентрации с учетом функции печени, почек и диеты

3 Байесовская модель

Интеграция генотипа, веса, возраста, СКФ и 1–2 точек ТЛМ в ПО дозирования

4 Точное попадание в окно

Быстрое достижение целевого коридора без периода токсичности или отторжения

Генотипирование задает правильную стартовую траекторию (превентивно), а ТЛМ точно калибрует поддерживающую дозу в реальном времени.

Практическая матрица индивидуализации режимов дозирования

Совместное влияние типа препарата, генотипа и органной дисфункции на выбор тактики

Клинический фактор	Механизм нарушения ФК	Характерные препараты	Врачебная тактика
Почечная недостаточность	Снижение СКФ и канальцевой секреции	Гентамицин, ванкомицин, дигоксин, дабигатран	Расчет СКФ (Кокрофт–Голт/CKD-EPI) → снижение поддерживающей дозы
Цирроз печени	Дефицит CYP и портосистемный шунт	Пропранолол, морфин, верапамил, диазепам	Резкое снижение стартовой дозы по Чайлду–Пью, выбор глюкуронируемых ЛС (оксазепам)
Гипоальбуминемия	Рост свободной фракции кислых ЛС	Варфарин, фенитоин, вальпроаты	Контроль свободной фракции и МНО, осторожная титрация
Полиморфизм CYP / SLC	Врожденный дефицит или амплификация фермента	Такролимус, варфарин, клопидогрел, статины	Коррекция дозы по алгоритму CPIC + ранний ТЛМ (для такролимуса/вориконазола)

Контрольные вопросы и ключевые выводы

Закрепление материала лекции 4

? Контрольные вопросы

- 1. Чем различаются всасывание, распределение, биотрансформация и выведение липофильных и гидрофильных лекарственных средств?
- 2. Дайте определение понятий Cmax, T1/2, Css, AUC и клиренса. Как меняется кратность приема при изменении T1/2?
- 3. Сформулируйте показания к проведению терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) и объясните, почему ТЛМ неприменим к пролекарствам.
- 4. Что такое клиренс креатинина и как корректируется режим дозирования гидрофильных ЛС у пациентов с ХПН?
- 5. Как цирроз печени, застойная сердечная недостаточность и гипоальбуминемия изменяют фармакокинетику лекарств?

✓ Ключевые выводы

- Липофильные ЛС элиминируются преимущественно через метаболизм в печени, а гидрофильные — путем почечной экскреции в неизмененном виде.
- ТЛМ необходим для препаратов с узким терапевтическим диапазоном и нелинейной кинетикой при строгом соблюдении времени забора (Cmin).
- Нарушения функции почек, печени и сердечного выброса требуют обязательной коррекции поддерживающей дозы во избежание кумуляции.
- Объединение фармакогенетики (выбор стартовой дозы) и ТЛМ (контроль текущей концентрации) формирует золотой стандарт точного дозирования.

Рекомендуемая литература

Источники по клинической фармакокинетике и терапевтическому лекарственному мониторингу

1 Основная литература

- 1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика: практика дозирования лекарств. — М.: Литтерра.
- 2. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика и терапевтический лекарственный мониторинг. — М.: ГЭОТАР-Медиа.
- 3. Rowland M., Tozer T.N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications (5th ed.). — Wolters Kluwer.
- 4. Burton M.E., Shaw L.M., Schentag J.J., Evans W.E. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring.

2 Дополнительная литература и ресурсы

- 1. Калькуляторы СКФ (CKD-EPI / Cockcroft–Gault) National Kidney Foundation: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
- 2. IATDMCT (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology): https://www.iatdmct.org
- 3. Руководства CPIC по интеграции генотипа и ТЛМ (такролимус, вориконазол): https://cpicpgx.org
- 4. FDA Guidance: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal or Hepatic Function.

Благодарю за внимание! • Кафедра молекулярной биологии и генетики КазНУ